

การรักษาโรคต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ ด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน

มาคัมครอง โปษยะจินดา*

Poshyachinda M. Iodine-131 treatment for Graves' disease. Chula Med J 1984 Sep ; 28 (9) : 1037-1052

Graves' disease treatment with ^{131}I is reviewed in particular on patient selection, treatment indication, contraindication, result and complication. This treatment modality is increasingly popular because of its efficacy, low serious complication incidence, simplicity and low cost. So far there is little evidence to substantiate the initial fear of consequential thyroid cancer or leukemia. The data from publications of the Cooperative Thyrotoxicosis Follow-up study which were carried out by 26 medical centers indicate that there are negligible demonstrable harmful effects from the treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine. Reports from some centers utilizing ^{131}I treatment for hyperthyroidism in children and adolescents also reveal no abnormal fertility or birth histories. The major undesirable long-term effect of ^{131}I treatment is hypothyroidism. The high cumulative incidence of hypothyroidism during the first year after treatment has been successfully reduced by decreasing the administered dose of ^{131}I . However the cumulative incidence of hypothyroidism after the first year can not be prevented and is more or less unaltered. The yearly cumulative incidence of hypothyroidism with 9 years followup post ^{131}I treatment in 1066 patients at the Chulalongkorn Hospital is 3% which is in agreement to most reports in literatures. It should be realized that hypothyroidism may developed in all forms of treatment for Graves' disease in a greater or lesser degree. Therefore life-time follow-up of patients is necessary after any from of treatment for early diagnosis and proper management of hypothyroidism.

* ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การรักษาโรคต่อมธัยรอยด์เป็นพิษชนิด Diffuse toxic goiter หรือ Graves' disease ด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีนนั้น ได้ใช้กันมากว่า 40 ปีแล้ว โดยมีรายงานการใช้ครั้งแรกในปี 1942^(1,2) ภายหลังกปี 1946 การรักษาด้วยวิธีนี้จึงเริ่มใช้กันอย่างกว้างขวาง เพราะสามารถผลิตไอโอดีน-131 ได้เพียงพอที่จะใช้กันทั่วไป การที่วิธีรักษาชนิดนี้เป็นที่นิยมใช้กันมากขึ้นเรื่อย ๆ เพราะเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าเป็นวิธีที่ได้ผลดี อัตราการหายจากโรคสูง นอกจากนี้ยังเป็นวิธีที่ง่าย สะดวกต่อผู้ป่วยและเสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่ารักษาด้วยยา antithyroid หรือการผ่าตัด ส่วนข้อเสียนั้นก็เป็นที่ทราบดีว่าอุบัติการณ์ของภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานน้อย (Hypothyroidism) สูงกว่าการรักษาอีก 2 วิธี ดังกล่าว สารกัมมันตรังสีไอโอดีนที่นิยมใช้ในการรักษากันมากคือ ไอโอดีน-131 (I-131) ซึ่งมีอายุครึ่งชีวิต 8.1 วัน เคยมีผู้ลองใช้ไอโอดีน-125 (I-125) ซึ่งมีอายุครึ่งชีวิต 60 วัน ในการรักษาแทนโดยมุ่งหวังว่าจะลดอุบัติการณ์ของ Hypothyroidism ลงได้ แต่กลับปรากฏว่าผู้ป่วยหายจากโรคได้ยากกว่า อัตราที่กลับเป็นโรคต่อมธัยรอยด์เป็นพิษอีกสูงกว่าและได้รับรังสีตลอดร่างกายมากกว่าจึงไม่ค่อยนิยมใช้^(3,4)

มีแพทย์จำนวนไม่น้อยที่ไม่ทราบว่าการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีนเป็นการ

รักษาที่ปลอดภัยกว่าวิธีอื่น ๆ ความวิตกกังวลที่ว่ารังสีจากไอโอดีน - 131 จะเกิดผลเสียเช่นเดียวกับที่เกิดในคนที่เคยได้รับการรักษาด้วยรังสีเอ็กซ์นั้น ทำให้มีการศึกษาทางระบาดวิทยาโดย Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up ด้วยความร่วมมือจาก 26 สถาบัน โดยติดตามศึกษาผู้ป่วยที่รักษาด้วยไอโอดีน-131 ประมาณ 22,000 รายกับผู้ป่วยประมาณ 14,000 รายที่รักษาด้วยการผ่าตัดหรือยา anti-thyroid ในสถาบันเดียวกัน ในระยะเวลาเดียวกันเพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของ Leukemia มะเร็งของต่อมธัยรอยด์และอันตรายอื่น ๆ ที่อาจเกิดจากรังสี ซึ่งได้รายงานข้อมูลที่น่าสนใจมากคือ

1. อุบัติการณ์ของโรค Leukemia

พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดโรค Leukemia ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยไอโอดีน-131 ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทั้งการผ่าตัดและไอโอดีน-131 มีอุบัติการณ์ของ Leukemia สูงกว่ากลุ่มอื่น ๆ⁽⁵⁾ แสดงว่าคนที่ เป็นต่อมธัยรอยด์เป็นพิษอย่างรุนแรงหรือเป็นมานาน อุบัติการณ์ของ Leukemia ก็สูงขึ้น

2. อุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมธัยรอยด์

พบอุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมธัยรอยด์เพียง 0.1% ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยไอโอดีน-131 ส่วนกลุ่มที่รักษาด้วยการผ่าตัดเกิดเป็นมะเร็งต่อม

ธัยรอยด์ 0.5% สำหรับกลุ่มที่รักษาด้วยยา antithyroid มีอุบัติการณ์ของมะเร็ง 0.3%⁽⁶⁾ การที่อุบัติการณ์ของมะเร็งต่ำที่สุดในกลุ่มที่รักษาด้วยไอโอดีน-131 นั้น เข้าใจว่าเป็นเพราะรังสีที่ได้รับจากการรักษานี้สูงมาก จึงทำให้ความสามารถในการแบ่งตัวของเซลล์ลดลง เชื่อว่าถ้าใช้รังสีจำนวนน้อย เช่น ขนาด 700-1,400 ไมโครคูรี จะทำให้ต่อมสร้างฮอร์โมนลดลงเท่านั้น ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการหลั่ง Thyroid stimulating hormone (TSH) มากขึ้น ทำให้เกิด hypertrophy และ hyperplasia ของต่อม ซึ่งผลจากการนี้ร่วมกับ ionizing radiation อาจทำให้อุบัติการณ์ของมะเร็งธัยรอยด์เพิ่มขึ้น⁽⁷⁾

3. การเกิดเป็นหมันหรือคลอดผิดปกติ

ปริมาณรังสีที่อวัยวะสืบพันธุ์ได้รับการรักษาด้วยไอโอดีน-131 นั้นน้อยมากเพราะต่อมธัยรอยด์จะจับไอโอดีน-131 ไว้เป็นส่วนใหญ่ เช่น ถ้าให้การรักษาด้วยไอโอดีน-131 ขนาด 10 มิลลิคูรี อวัยวะสืบพันธุ์จะได้รับรังสีเท่ากับหรือน้อยกว่าที่ได้รับจากการตรวจทางเอ็กซเรย์บางชนิด เช่น การตรวจไตโดยฉีดสารทึบรังสี การตรวจ Barium enema เป็นต้น⁽⁸⁾

รายงานของ Atom Bomb Casualty Commission ซึ่งได้เฝ้าติดตามศึกษาเด็กที่เกิดจากพ่อแม่ที่ได้รับรังสีสูงกว่าการรักษาด้วยไอโอดีน-131 นั้น อุบัติการณ์ของ congenital

anomaly, still birth หรือ infant mortality มิได้เพิ่มขึ้นกว่าปกติ⁽⁹⁾ มีรายงานการรักษาโรคต่อมธัยรอยด์เป็นพิษในเด็กและวัยรุ่นด้วยไอโอดีน-131 จำนวน 242 ราย จาก 6 สถาบันซึ่งติดตามผลการรักษาระหว่าง 5-24 ปีนั้น พบว่าประวัติการสืบพันธุ์และสุขภาพของเด็กไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้การรักษามะเร็งธัยรอยด์ในเด็กด้วยไอโอดีน-131 ซึ่งใช้ขนาดสูงกว่ามากนั้น ก็ไม่พบว่ามีผลเสียต่อระบบสืบพันธุ์หรือประวัติการคลอด⁽¹¹⁾ Astwood ได้แสดงให้เห็นว่าโรค Thyrotoxicosis เอง ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และสุขภาพของทารก เมื่อรักษาโรคนี้ให้หายได้ไม่ว่าด้วยวิธีไหนก็ตาม ความผิดปกติดังกล่าวจะน้อยลงหรือหายไปได้เอง⁽¹²⁾

จากการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย ไอโอดีน-131 ไม่มีอันตรายถึงที่กังวลกัน จึงทำให้การรักษาด้วยวิธีนี้เป็นที่นิยมมากในปัจจุบัน การรักษาด้วยการผ่าตัดนั้นใช้น้อยลง⁽¹³⁻¹⁵⁾ เช่นรายงานจากเมโย-คลินิคว่า ระหว่างปี ค.ศ. 1970-1975 ผู้ป่วย Graves' disease ที่มารับการรักษา 2,109 ราย ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเพียง 100 รายเท่านั้น (4.7%) ทั้งนี้เพราะผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการผ่าตัดนั้นแม้จะเกิดน้อยแต่ค่อนข้าง

รุนแรง เช่น hypoparathyroidism, vocal cord paralysis เป็นต้น ข้อเสียอีกอย่าง คือ อาจกลับเป็นโรคเดิมอีกได้ ส่วนการรักษาด้วยยา antithyroid นั้น เป็นที่ทราบดีว่ามีข้อเสีย คือ อัตราที่ผู้ป่วยหายจากโรคต่อมธัยรอยด์เป็นพิษอย่างถาวรนั้นค่อนข้างต่ำ^(16,17) Wartofsky ชี้ให้เห็นว่าอัตราการหายจากโรคต่อมธัยรอยด์เป็นพิษอย่างถาวรจากรายงานต่างๆ ที่ตีพิมพ์ระหว่าง ค.ศ. 1962-1972 ลดลงเรื่อยๆ ซึ่งจากการศึกษาของเขาเองมีอัตราการหายจากโรคอย่างถาวรเพียง 13% หลังจากให้การรักษานานกว่า 1 ปี⁽¹⁷⁾ แต่เมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานว่าอัตราการหายจากโรคอย่างถาวรจากการรักษาด้วยยา antithyroid สูงประมาณ 56 และ 76% ตามลำดับ^(18,19) ข้อควรระวังอีกอย่างในการใช้ยา antithyroid คือ อาจแพ้ยาได้ อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือยา antithyroid เป็นการรักษาที่มีประโยชน์มากและเหมาะสมกว่าการรักษาด้วยไอโอดีน-131 ในหลายกรณี การพิจารณาว่าจะให้การรักษาด้วยวิธีไหนนั้น ไม่อาจกำหนดเกณฑ์ที่แน่นอนได้ ควรพิจารณาผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป บางครั้งอาจจะยากในการตัดสินใจที่จะเลือกการรักษาด้วยวิธีไหนโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในสถานที่ที่สามารถให้บริการดำเนินการรักษาได้ทั้ง 3 วิธี อย่างไรก็ตามการพิจารณาอาจจะไม่ยากนัก ถ้าแพทย์ผู้รักษา

ตระหนักถึงข้อดี ข้อจำกัดและผลข้างเคียงของการรักษาในแต่ละวิธี

แนวทางในการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อรักษาด้วยไอโอดีน-131

เกณฑ์อายุ

ในยุคต้น ๆ ของการใช้ไอโอดีน-131 ในการรักษานั้น ส่วนใหญ่พิจารณาให้การรักษาเฉพาะผู้ที่อายุ 40 ปีขึ้นไป ต่อมาเกณฑ์อายุที่ใช้ในการพิจารณาลดต่ำลงเพราะเห็นว่าการรักษานี้ไม่มีอันตรายหรือผลข้างเคียงที่ร้ายแรงแต่อย่างใด ขณะนี้ส่วนใหญ่จะพิจารณาให้การรักษาในคนอายุ 25 ปีขึ้นไป ยกเว้นบางรายที่แม้อายุจะน้อยกว่านี้ก็พิจารณาให้การรักษาถ้ามีความจำเป็นที่รักษาด้วยวิธีอื่นไม่ได้ มีรายงานแนะนำว่าควรใช้ไอโอดีน-131 ในการรักษาเด็กและวัยรุ่น เพราะได้ผลดีและไม่ปรากฏว่ามีข้อเสียอะไร แต่รายงานการรักษาในเด็กยังค่อนข้างน้อย^(10,20,21) แพทย์ส่วนใหญ่จึงยังไม่ค่อยมีความมั่นใจที่จะใช้รักษาในคนที่อายุต่ำกว่า 20 ปี โดยเกรงว่าอาจจะเกิดผลเสียต่างๆ ได้เพราะเด็กไวต่อรังสี ขณะนี้บางแห่งยังคงใช้เกณฑ์อายุ 40 ปี สำหรับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้นส่วนใหญ่ให้การรักษาในคนที่อายุไม่ต่ำกว่า 30 ปี ยกเว้นรายที่มีข้อบ่งชี้ว่าการรักษาด้วยวิธีอื่นอาจไม่ได้ผลดีหรือ

เสี่ยงอันตราย คนที่อายุมากการรักษาด้วยวิธีนี้
จะยิ่งเหมาะสมและควรเลือกใช้เป็นอันดับแรก

ขนาดของต่อมธัยรอยด์

ที่จริงขนาดของต่อมธัยรอยด์ไม่เป็น
อุปสรรคต่อการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีน
เพียงแต่ว่าต่อมที่โตมากต้องให้ไอโอดีน-
131 มากหรืออาจจะต้องรับประทานไอโอดีน-
131 หลายครั้งกว่าจะหาย ส่วนต่อมที่โตเป็น
ก้อน (Toxic nodular goiter) ก็รักษาได้ผลดี
ด้วยวิธีนี้ แต่ในกรณีที่สงสัยว่าอาจเป็นมะเร็ง
ร่วมด้วยหรือมีการอุดตันของหลอดลม (Tra-
cheal obstruction) ควรรักษาด้วยการผ่าตัด

รักษาด้วยวิธีอื่นไม่ได้ผลหรือไม่เหมาะสม

ผู้ป่วยที่เคยทำผ่าตัดแล้วต่อมธัยรอยด์
เกิดเป็นพิษอีก เหมาะอย่างยิ่งที่จะรักษาด้วย
ไอโอดีน-131 เพราะการผ่าตัดซ้ำจะเสี่ยง
อันตรายและอัตราการเกิดผลข้างเคียงที่ร้ายแรง
จะสูงขึ้นมาก การรักษาด้วยยา antithyroid
ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะไม่หายขาด ในทำนอง
เดียวกันผู้ป่วยที่เคยรักษาด้วยยา antithyroid
ระยะยาวจนหายดีแล้วกลับเป็นโรคนี้ อีก หรือ
ผู้ที่รักษาด้วยยาแล้วไม่ได้ผลด้วยสาเหตุที่หาย
หรือรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ รวมทั้งคนที่
แพทย์ก็ควรพิจารณาการรักษาด้วย ไอโอดีน-131
นอกจากนั้นการรักษาด้วยไอโอดีน-131 เป็น

วิธีที่เหมาะสมที่สุดในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจร่วม
ด้วยหรือคนที่ห้ามทำผ่าตัด

**ข้อห้ามและข้อควรระวังก่อนให้การรักษา
ด้วยไอโอดีน-131**

หญิงมีครรภ์หรือหญิงที่เลี้ยงลูกด้วยนม
ของตัวเองอยู่ ห้ามรักษาด้วยไอโอดีน-131
เพราะทารกในครรภ์ไวต่อรังสีมาก อาจทำให้
ทารกในครรภ์พิการหรือรังสีอาจทำลายต่อม
ธัยรอยด์ของทารก อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า
ผู้ป่วยหญิงที่บังเอิญได้รับการรักษาด้วยไอโอดีน-
131 ขณะตั้งครรภ์ไตรมาสแรกนั้นไม่พบ
ว่ามีอุบัติการณ์ของทารกพิการเพิ่มขึ้นแต่อย่าง
ใด(22) แต่กระนั้นก็ควรหลีกเลี่ยงการรักษา
ด้วยไอโอดีน-131 ในหญิงตั้งครรภ์ ดังนั้น
ควรที่จะถามประวัติของการมีประจำเดือนหรือ
ควรตรวจสอบสภาวะว่ามีครรภ์หรือไม่ในหญิงวัย
เจริญพันธุ์ทุกคนก่อนให้การรักษา ส่วนหญิงที่
เลี้ยงลูกด้วยนมอยู่นั้น ลูกจะได้รับไอโอดีน-
131 โดยตรงจากการดื่มนมแม่ที่รักษา
ด้วยไอโอดีน-131 ทำให้ต่อมธัยรอยด์ของลูก
ถูกทำลายและเกิดภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงาน
น้อย (Cretinism)

ก่อนให้การรักษาด้วยไอโอดีน-131 ต้อง
ทำ I-131 uptake test ทุกรายเพื่อให้การ
วินิจฉัยโรคแน่นอนว่าเป็น โรคต่อมธัยรอยด์
เป็นพิษจริงและสามารถจับไอโอดีน-131 ได้

สูง เพราะปัจจุบันนี้การตรวจวัดระดับ thyroxine หรือฮอร์โมนเป็นการตรวจที่ตีมากในการวินิจฉัยโรค Thyrotoxicosis การตรวจนี้ก็เพียงแค่บอกว่าเป็นเพราะระดับ thyroxine สูงเท่านั้น ไม่สามารถบอกได้ว่าอะไรเป็นสาเหตุให้ thyroxine สูง เช่น มีรายงานอุบัติการณ์ของ Atypical subacute thyroiditis หรือ Silent thyroiditis ก่อนข้างสูง⁽²⁸⁻²⁵⁾ ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีอาการและการแสดงเหมือน Thyrotoxicosis ตรวจพบ thyroxine สูง แต่ I-131 uptake ต่ำ เป็นโรคที่หายเองได้ ซึ่งจะแยกจาก Graves' disease ได้โดยทำ I-131 uptake test เท่านั้น นอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่น ๆ ของ Thyrotoxicosis ซึ่ง I-131 uptake ที่ 24 ชั่วโมงปกติหรือต่ำ เช่น Thyrotoxicosis factitia, Hashimoto, Toxic struma ovarii หรือผู้ป่วย Thyrotoxicosis ที่ได้รับไอโอดีนอยู่ เป็นต้น

ขนาดของไอโอดีน-131 ที่ใช้รักษา

การคำนวณขนาดของยาไอโอดีน-131 ที่จะใช้รักษานั้นไม่ใช่ของง่ายนัก จะต้องอาศัยข้อมูลหลัก 2 อย่าง คือ ข้อแรกคะแนนน้ำหนักของต่อม thyroxine ให้ใกล้เคียงกับความจริงที่สุดด้วยการคลำ ดังนั้นแพทย์ผู้คลำจะต้องมีประสบการณ์พอสมควร ข้อสองคะแนนปริมาณที่ไอโอดีน-131 จะถูกจับโดยต่อม thyroxine ทั้งหมดทั้งระยะเวลาที่ค้างอยู่ในต่อมด้วยการทำ I-131

uptake test จากข้อมูลดังกล่าวนี้จึงไปคำนวณว่าจะต้องให้ไอโอดีน-131 จำนวนเท่าใดสำหรับขนาดของยาที่จะให้ นั้น แตกต่างกันไปในแต่ละแห่ง อาจแบ่งได้คร่าว ๆ เป็น 3 ขนาด ขนาดต่ำคือ 40 ไมโครคูรีต่อน้ำหนัก thyroxine 1 กรัม ขนาดปานกลางคือ 80-100 ไมโครคูรีต่อ thyroxine 1 กรัม ขนาดสูง คือ 150-200 ไมโครคูรีต่อ thyroxine 1 กรัม เป็นที่ทราบกันว่าถ้าให้ยาน้อยไปจะไม่หายจากโรค ถ้าให้มากไปจะเกิดภาวะ Hypothyroidism นอกจากนั้นต่อม thyroxine ในผู้ป่วยแต่ละคนไวต่อรังสีไม่เท่ากันจึงเป็นเหตุให้ไม่อาจหาข้อยุติได้ว่ายาขนาดใดจึงจะเหมาะสมที่สุด กลุ่มที่ให้ยาขนาดต่ำให้เหตุผลว่าเพื่อลดอุปสรรคหรือยั้งเวลาของการเกิด Hypothyroidism ไปได้หลายปี^(26,27) แม้ว่าจะหายจากโรคช้า แต่ถ้าให้ยาเสริม เช่น propranolol, antithyroid ก็จะทำให้ผู้ป่วยไม่มีอาการรบกวนใด ๆ ระหว่างที่คอยให้เกิดผลเต็มที่จากรังสี⁽²⁸⁾ ซึ่งระยะต่อไปต่อม thyroxine จะกลับมาสู่สภาวะปกติ (Euthyroid) ได้อีกนาน ถึงแม้ว่าในระยะหลังอาจจะเกิดภาวะ Hypothyroidism อย่างถาวรก็ตาม ส่วนกลุ่มที่ให้ยาขนาดสูงกลับมีความเห็นแตกต่างออกไปว่าควรที่จะรักษาให้หายจากโรค thyroxine เป็นพิษโดยเร็วที่สุด ไม่ต้องคอยให้ยาซ้ำ เพราะอย่างไรเสียก็ไม่อาจจะป้องกันการเกิด

Hypothyroidism ได้ การเกิด Hypothyroidism เร็วกลับตีในแง่ที่ว่าจะได้แนะนำผู้ป่วยได้เลยว่า ให้กินยาธัยรอยด์ซอร์โมนตลอดชีวิต ไม่ต้องคอยติดตามเผื่อว่าจะเกิด Hypothyroidism เมื่อใด เพราะผู้ป่วยอาจจะสูญหายไปก่อนที่จะเกิด Hypothyroidism^(29,30) ความเห็นของกลุ่มหลังนี้แม้ว่าจะถูกต้องในบางแง่ แต่ก็ทำให้เกิดความรู้สึกว่าเป็นการไม่สมควรนักที่จะทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคหนึ่งไปเป็นอีกโรคหนึ่งอย่างไรก็ตามเป็นที่ยอมรับว่าผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจร่วมด้วยและคนที่เป็โรคนี้มานานควรให้ขนาดของยาเพิ่มขึ้น ดังนั้นการจะพิจารณาเลือกให้ยาไอโอดีน-131 ขนาดไหนก็ตามขึ้นกับแนวความคิดและปรัชญาของแพทย์แต่ละคนตลอดจนวัตถุประสงค์ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละราย

สำหรับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้น ใช้นโยบายการรักษาด้วยขนาดปานกลางคือ 80-100 ไมโครคูรีต่อธัยรอยด์ 1 กรัม จากการวิเคราะห์ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยไอโอดีน-131 ระหว่างปี พ.ศ. 2512-2516 จำนวน 1,066 ราย ค่าเฉลี่ยขนาดของไอโอดีน-131 ที่ใช้รักษา คือ 8.6 มิลลิคูรี (Mean \pm SD = 8.6 \pm 6.5 mCi) ผู้ป่วยร้อยละ 75 หายจากโรคโดยการรักษาด้วยไอโอดีน-131 เพียงครั้งเดียว ที่เหลือต้องให้

การรักษาซ้ำ ซึ่งส่วนใหญ่ให้เพียง 2 ครั้งก็หายเป็นปกติ มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ต้องให้การรักษาเกิน 2 ครั้ง⁽³¹⁾

สิ่งที่ควรระวังในหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่ให้การรักษาด้วยไอโอดีน-131 คือ ป้องกันการมีครรภ์ประมาณ 3-6 เดือนหลังการรักษา เพราะ Russell ได้แสดงให้เห็นว่าหนู mice ที่ได้รับรังสีที่ gonads 10 เท่าของคนที่ได้รับจากการรักษาด้วยไอโอดีน-131 ขนาด 5-6 มิลลิคูรี จะไม่มีผลเสียต่อลูกหนูที่เกิดภายหลังจากแม่หนูได้รับรังสี 7 สัปดาห์หรือนานกว่านั้น⁽³²⁾ ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์ จึงควรให้คุมกำเนิดไม่น้อยกว่า 3 เดือน

การติดตามผู้ป่วยหลังการรักษา

ภายหลังรับประทานไอโอดีน-131 ระวังธัยรอยด์ซอร์โมนจะลดลงอย่างช้า ๆ โดยเริ่มลดตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2-3 ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นระหว่าง 3-6 สัปดาห์หลังการรักษา ต่อมธัยรอยด์จะยุบลงอย่างชัดเจน น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ผลการรักษาจะปรากฏเต็มที่ในระยะ 3 ถึง 4 เดือน ดังนั้นโดยทั่วไปควรให้ผู้ป่วยมารับการตรวจครั้งต่อไปประมาณ 2-3 เดือนหลังการรักษา ส่วนการพิจารณาให้การรักษาด้วยไอโอดีน-131 ซ้ำอีกนั้น ควรจะไม่น้อยกว่า 3 เดือน นอกเสียจากรายที่มีหลักฐานบ่งชี้ว่า

ผู้ป่วยไม่ดีขึ้นจากการรักษาครั้งแรก ผู้ป่วยที่มีอาการค่อนข้างมากตั้งแต่ก่อนรักษาอาจจำเป็นต้องให้ยาเสริม เช่น ยา Propanolol ซึ่งเป็น beta-adrenergic receptor blocker เพื่อช่วยควบคุมอาการต่างๆ ได้รวดเร็ว ให้ได้ทั้งก่อนและหลังรักษา แต่การใช้ยาตัวนี้ควรระวังระดับหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนที่มีโรคหัวใจล้มเหลว โรคหืด เป็นต้น⁽²⁸⁾ ยา antithyroid ได้ประโยชน์มากในการช่วยทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่สภาวะ Euthyroid เร็วขึ้น แต่ไม่ควรให้เร็วเกินไป ควรให้ไม่เร็วกว่า 1 สัปดาห์หลังรับประทานไอโอดีน-131 บางคนไม่นิยมให้ยา antithyroid ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยไอโอดีน-131 เพราะเชื่อว่าทำให้ต่อต้านการรักษา ทั้งนี้มีหลักฐานว่ายา antithyroid ทำให้ไอโอดีนในธัยรอยด์ลดลงประมาณ $\frac{1}{5}$ ภายใน 5 วัน⁽³³⁾ ยาเสริมอีกตัวหนึ่งที่ใช้ได้ผลดี คือ Lugol's solution หรือ Saturated solution of potassium iodide (SSKI) โดยให้ Lugol's solution ประมาณ 3-5 หยดต่อวัน หรือ SSKI 1-2 หยดต่อวัน ทั้งนี้เพราะต่อมธัยรอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีนแล้วจะไวต่อไอโอดีนธรรมชาติมาก ซึ่งใช้ได้ผลดีเหมือนยา antithyroid⁽³⁴⁾ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องให้ยาเสริม ดังนั้นโดยทั่วไปมักจะนัดตรวจอีกครั้งหลังให้ไอโอดีน-131 ประมาณ 3 เดือน

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการรักษาด้วยไอโอดีน - 131

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดได้ภายหลังกการรักษา นั้น อาจแบ่งได้เป็น 2 ระยะ คือ ระยะแรก ซึ่งเกิดได้ภายใน 2 สัปดาห์แรกหลังการรักษา กับระยะหลังซึ่งอาจเกิดได้ในระยะยาวคือ นานหลายปีก็ได้หลังการรักษา ผลข้างเคียงที่เกิดในระยะแรก เช่น Radiation thyroiditis พบน้อย อาจเกิดได้ในกรณีที่ให้ไอโอดีน-131 จำนวนมาก ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยกว่าคือ ผู้ป่วยมีอาการเลวลงในระยะ 4-10 วันหลังรักษา ทั้งนี้เป็นเพราะมีการปล่อยธัยรอยด์ฮอร์โมนจำนวนมากจากต่อมธัยรอยด์ที่ได้รับรังสี จากการศึกษาของ Shafer & Nuttal พบว่าภายหลังกการรักษาด้วย ไอโอดีน-131 ระดับ Triiodothyronine (T₃) และระดับ Thyroxine (T₄) ในเลือดจะสูงขึ้นทันทีใน 24 ชั่วโมงแรก จากนั้นจะค่อย ๆ ลดระดับลงมา⁽³⁵⁾

Thyroid storm อาจเกิดได้หลังการรักษาด้วยไอโอดีน-131 แต่พบน้อยมาก จะเกิดใน 3-10 วันหลังรักษา จากที่มีในรายงานแสดงให้เห็นว่าคนที่เป็นมีอาการของโรครุนแรงมากตั้งแต่ก่อนรักษา และหลังการรักษาไม่เฝ้าระวังให้ดีพอ⁽³⁶⁾ ทางที่ดีควรป้องกันมิให้เกิด Thyroid storm โดยการรักษาผู้ป่วยด้วยยา

antithyroid เสียก่อนจนกระทั่งอาการทั่วไปดีขึ้นมาก จึงให้การรักษาด้วย ไอโอดีน - 131 ต่อไป

Hypoparathyroidism หลังการรักษาด้วยไอโอดีน-131 พบน้อยมาก เคยมีรายงานพบเพียงไม่กี่รายเท่านั้น⁽⁸⁷⁾ ยังไม่พบ Hypoparathyroidism เลยในผู้ป่วยจำนวน 4,500 กว่ารายที่รักษาด้วยไอโอดีน-131 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

Transient hypothyroidism อาจเกิดได้ในระยะ 6 เดือนแรกหลังการรักษาด้วยไอโอดีน-131 ซึ่งพบประมาณ 10-20%^(38,39) หลังการผ่าตัดต่อมธรรอยด์ก็พบได้เช่นกัน⁽⁴⁰⁾ ผู้ป่วยอาจมีหรือไม่มีอาการของ Hypothyroidism แต่การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าระดับ T₄ ต่ำและระดับ TSH สูง ผู้ป่วยเหล่านี้จะหายเองได้ในระยะ 3 ถึง 6 เดือน ในกรณีที่ไม่มีอาการมาก ไม่ควรให้ Thyroid hormone เพื่อให้ต่อมธรรอยด์กลับสู่สภาพปกติเอง ควรติดตามดูผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดก็เพียงพอแล้ว⁽³⁹⁾

ผลกระทบระยะยาวคือการเกิด Hypothyroidism ชนิดถาวร เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าข้อเสียของการรักษาด้วยไอโอดีน-131 คืออุบัติการณ์ของ Hypothyroidism สูงกว่าการรักษาด้วยวิธีอื่น ในปี ค.ศ. 1956 ซึ่งยังเป็นยุคต้นๆ ของการรักษาด้วยวิธีนี้ Beierwaltes

& Johnson⁽⁴¹⁾ ได้รายงานผลการรักษา Graves' disease ด้วย¹³¹I ว่ามีอุบัติการณ์ของ Hypothyroidism สูงถึง 20% ซึ่งขณะนั้นได้รับการวิจารณ์อย่างมาก แต่ในระยะ 2-3 ปีต่อมา ก็มีรายงานจากที่ต่าง ๆ ซึ่งพบอุบัติการณ์ของ Hypothyroidism สูงพอ ๆ กันหรือสูงกว่าด้วยซ้ำ Beling & Einhorn เป็นคนแรกที่ชี้ให้เห็นว่าไม่ว่าจะใช้วิธีการหรือขนาดของไอโอดีน-131 เท่าใดในการรักษา ผู้ป่วยจะเกิด Hypothyroidism ประมาณ 3% ต่อปี⁽⁴²⁾ ต่อมา Nofal และคณะรายงานผลการรักษาว่าเกิด Hypothyroidism ในปีแรกสูงถึง 40% และเมื่อติดตามไปถึงปีที่ 10 อัตราของ Hypothyroidism เพิ่มขึ้นเป็น 70% โดยมีอัตราเฉลี่ยเพิ่มขึ้นปีละ 2.8%⁽⁴³⁾ แสดงให้เห็นว่าอัตราการเกิด Hypothyroidism จะค่อนข้างสูงในปีแรกหลังการรักษา หลังจากนั้นอัตราการเกิด Hypothyroidism จะเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ แต่ไม่มีวิธีแหวว่าจะหยุด ด้วยเหตุที่อุบัติการณ์ของ Hypothyroidism สูงจนน่าวิตกจึงได้มีการพยายามที่จะลดอุบัติการณ์ดังกล่าวโดยการลดขนาดของไอโอดีน-131 ที่ใช้ในการรักษาลงพบว่าสามารถลดอัตราการเกิด Hypothyroidism ในปีแรกได้เหลือเพียง 5-10% แต่อัตราที่เกิด Hypothyroidism ในปีต่อ ๆ ไปนั้นไม่แตกต่างจากกลุ่มที่รักษาด้วยไอโอดีน-131

ขนาดสูง^(26,27,44) จากรายงานต่าง ๆ แสดงให้เห็นว่าอัตราการเกิด Hypothyroidism ในปีแรกนั้นขึ้นกับขนาดของไอโอดีน-131 ที่ใช้รักษา ถ้าให้มากอัตราการเกิด Hypothyroidism ก็สูง ถ้าให้น้อยก็เกิดน้อย แต่มีข้อเสียคืออัตราการหายจากโรคก็ต่ำด้วย เช่น ถ้าให้ยาขนาดสูง 10 มิลลิกรัมหรือมากกว่า อัตราการหายจากโรคสูงมาก คือ 80-95% แต่ก็เกิด Hypothyroidism สูง 50-90% ในปีแรก⁽⁸⁾ ถ้าให้ยาขนาดต่ำอัตราการเกิด Hypothyroidism จะต่ำเพียง 7% แต่ 54% ของผู้ป่วยยังไม่หายจากโรค⁽²⁷⁾

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้เริ่มให้การรักษาคด้วยไอโอดีน-131 ตั้งแต่ พ.ศ. 2503 โดยใช้ยาขนาดสูงตามที่ใช้กันทั่ว ๆ ไปในขณะนั้นคือ 160-200 ไมโครกรัมต่อธัยรอยด์ 1 กรัม พบอุบัติการณ์ของ Hypothyroidism สูงถึง 20% ในปีแรก ตั้งแต่ พ.ศ. 2512 เป็นต้นมาได้เปลี่ยนขนาดของยาที่ใช้รักษาโดยใช้ขนาดปานกลาง (80-100 ไมโครกรัมต่อธัยรอยด์ 1 กรัม) จนถึงปัจจุบันนี้ จากการวิเคราะห์ผลการรักษาในผู้ป่วย 1,066 รายดังกล่าวแล้วพบว่าอัตราการเกิด Hypothyroidism ในปีแรกเพียง 4% ในปีที 10 เพิ่มขึ้นเป็น 40% โดยมีอัตราเฉลี่ยเพิ่มขึ้นปีละประมาณ 3% เช่นเดียวกับรายงานจากต่างประเทศ^(42,43) 73% ของผู้ป่วยหายจากโรคภายในปีแรกหลังการรักษา นอกจาก

นั้นพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ ไอโอดีน-131 น้อยกลับเกิด Hypothyroidism สูงกว่ากลุ่มที่ต้องให้ ไอโอดีน-131 มาก⁽⁸¹⁾ ซึ่งคล้ายกับรายงานจากต่างประเทศว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ต่อมธัยรอยด์ไม่ค่อยโตกลับพบเป็น Hypothyroidism มากกว่ากลุ่มที่ต่อมธัยรอยด์โตมากทั้ง ๆ ที่กลุ่มแรกได้รับ ไอโอดีน-131 จำนวนน้อยกว่า^(38,45) แสดงให้เห็นว่าสาเหตุที่นั้นน่าจะอยู่ที่ต่อมธัยรอยด์เองโดยที่ต่อมธัยรอยด์ของผู้ป่วยแต่ละคนไวต่อรังสีไม่เท่ากันซึ่งไม่มีทางที่คาดคะเนล่วงหน้าได้ ด้วยเหตุนี้จึงยังไม่อาจหาข้อยุติได้ว่าควรใช้ ไอโอดีน-131 ขนาดใดจึงเหมาะสมทำให้มีรายงานการศึกษามากมายที่ลองใช้ยาขนาดต่าง ๆ กันออกไป ดังนั้นอุบัติการณ์ของ Hypothyroidism จึงแตกต่างกันออกไปด้วย^(26,44,46,47)

Wise และคณะรวมทั้ง Von Hofe และคณะได้รายงานตรงกันว่าอุบัติการณ์ของ Hypothyroidism ในผู้ป่วยที่รักษาในช่วง ค.ศ. 1970 สูงกว่าในผู้ป่วยที่รักษาในช่วง ค.ศ. 1960 แม้ว่าขนาดของ ไอโอดีน-131 ที่ใช้จะใกล้เคียงกัน ทั้งนี้เข้าใจว่าคงจะมีสาเหตุอะไรที่ทำให้ต่อมธัยรอยด์ไวต่อรังสี เช่น การที่มีปริมาณ ไอโอดีนในอาหารเพิ่มขึ้นเป็นต้น^(30,48) ต่อมา Holm และคณะจากประเทศสวีเดนและ Cunnien และคณะจากเมโยคลินิคสนับสนุนว่าอุบัติการณ์ของ Hypothyroidism เพิ่มขึ้นจริงในปีแรก

โดยแสดงให้เห็นว่าอัตราการเกิด Hypothyroidism นั้นสูงขึ้นเรื่อยๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในระยะ 20 กว่าปีจาก 2 สถาบันนี้ ซึ่งใช้วิธีการและขนาดของไอโอดีน - 131 แบบเดิมตลอดระยะเวลาดังกล่าว^(49,50) โดยเฉพาะรายงานจากเมโยคลินิกว่า ผู้ป่วยที่รับการรักษาในปี ค.ศ. 1951-52 มีอุบัติการณ์ Hypothyroidism 40% ในปีแรก แต่ผู้ป่วยที่รักษาในระหว่างปี 1977-78 พบอุบัติการณ์ของ Hypothyroidism สูงถึง 91% ในปีแรก ซึ่งอธิบายว่าสาเหตุที่อาจเกี่ยวข้องคือรักษาในผู้ป่วยที่อายุน้อยลง ให้ขนาดของยาเพิ่มขึ้นและคาดคะเนขนาดของต่อมธัยรอยด์สูงขึ้น เป็นต้น Lundell & Holm รายงานว่า Thyroid antibody มีส่วนสัมพันธ์กับการเกิด Hypothyroidism ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยไอโอดีน - 131⁽⁵¹⁾ แต่ก็มีรายงานที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวนี้^(52,53)

สำหรับผู้ป่วยที่ถือต่อการรักษาด้วยไอโอดีน - 131 หรือกลับเป็นโรคเดิมอีกหลังจากหายดีแล้วนั้นพบได้เช่นกัน แต่พบน้อยมาก^(21,38) ผู้ป่วยเหล่านี้ควรรักษาต่อด้วยการผ่าตัด เมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบ TSH-receptor antibody จะกลับสู่สภาวะ Euthyroid หลังการรักษาด้วยสารกัมมันตรังสีไอโอดีนมากกว่ากลุ่มที่ตรวจไม่พบ antibody

ดังกล่าวนี้ ดังนั้นเชื่อว่าอาจใช้ TSH-receptor antibody คาดคะเนผลการรักษาได้ดีกว่า HLA-DR3⁽⁵⁴⁾

Hypothyroidism ที่เกิดจากการผ่าตัดรักษาต่อมธัยรอยด์เป็นพิษจากรายงานต่าง ๆ แตกต่างกันมากระหว่าง 5-75%^(15,43,55-57) เชื่อว่าคงจะมีหลายสาเหตุที่ทำให้เกิดความแตกต่างกันมากถึงเพียงนี้ สาเหตุสำคัญอันหนึ่งคือขนาดของต่อมธัยรอยด์ที่เหลือไว้จากการผ่าตัด ถ้าเหลือไว้น้อยผู้ป่วยจะหายจากโรคด้วยอัตราที่สูง แต่อุบัติการณ์ของ Hypothyroidism ก็สูงตามด้วย^(15,57) ไม่พบว่า Thyroid antibody มีส่วนสัมพันธ์กับอัตราการเกิด Hypothyroidism หลังผ่าตัด^(52,57) เดิมเชื่อกันว่าการเกิด Hypothyroidism หลังผ่าตัดนั้นเกิดเร็วภายใน 6 เดือน ถึงหนึ่งปีหลังการผ่าตัด แต่ Nofal และคณะได้แสดงให้เห็นว่า Hypothyroidism ที่เกิดหลังผ่าตัดมีลักษณะเหมือนที่เกิดในคนที่รักษาด้วยไอโอดีน - 131 เช่นกัน คืออุบัติการณ์ของ Hypothyroidism หลังการผ่าตัดเกิดมากภายในปีแรก แต่ปีต่อ ๆ ไปพบก็อุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเฉลี่ยปีละ 1.7% จากการติดตามศึกษาเป็นเวลา 10 ปี⁽⁴³⁾

ผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยยา antithyroid ระยะเวลาอาจเกิด Hypothyroidism ได้เช่นกัน แต่พบด้วยอัตราที่น้อยมาก^(52,58,59) ดังนั้น

ไม่ว่าจะให้การรักษา Graves disease ด้วยวิธีใดก็ตามมีโอกาสที่จะเกิด Hypothyroidism ได้ทั้งนั้น ซึ่งทำให้เชื่อกันว่าการเกิด Hypothyroidism อาจเป็นผลของการดำเนินของโรค Graves' disease ตามธรรมชาติ แต่การรักษาด้วยไอโอดีน-131 หรือการผ่าตัดจะช่วยเร่งให้เกิด Hypothyroidism เร็วขึ้น ดังนั้นไม่ว่าจะให้การรักษาด้วยวิธีใดๆ ควรที่จะติดตามดูแลผู้ป่วยไปจนตลอดชีวิต เมื่อตรวจพบว่าเป็น Hypothyroidism ต้องให้การรักษาด้วย Thyroid hormone ตลอดไป

ปัญหาการติดตามผู้ป่วยและแนวทางในการแก้ปัญหา

การติดตามดูแลผู้ป่วยไปตลอดชีวิตนั้น อาจจะไม่เป็นปัญหาสำหรับต่างประเทศ แต่สำหรับประเทศของเรานั้นเป็นปัญหามาก

เพราะเศรษฐกิจฐานะของผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่เอื้ออำนวยที่จะมารับการตรวจจากแพทย์เป็นครั้งคราวได้ จากการวิเคราะห์ผู้ป่วยที่มารับการรักษาด้วยไอโอดีน-131 ดังกล่าว⁽³¹⁾ ภายในปีแรกมีผู้ป่วยที่ยังมารับการตรวจอยู่ประมาณ 70% แต่ในปีที่ 10 เหลือผู้ป่วยที่มารับการตรวจเพียง 33% เท่านั้น แนวทางในการแก้ปัญหาคือแพทย์ผู้ให้การรักษาทุกท่านควรอธิบายแก่ผู้ป่วยถึงการดำเนินของโรคและความจำเป็นในการที่จะต้องมารับการตรวจเป็นครั้งคราวตลอดไป นอกจากนั้นแพทย์ที่อาจจะเกี่ยวข้องทุกท่านในทุกท้องถิ่นควรตระหนักว่า Hypothyroidism นั้นเกิดขึ้นได้เสมอในผู้ป่วย Graves' disease ไม่ว่าจะรักษาด้วยวิธีไหนก็ตาม เมื่อได้พบผู้ป่วยที่มีประวัติว่าเคยเป็นโรคต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ จะได้ให้คำแนะนำและการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

อ้างอิง

1. Hamilton JG, Lawrence JH. Recent clinical developments in the therapeutic application of radiophosphorous and radio-iodine. J Clin Invest 1942 ; 21 : 624
2. Hertz S, Robert A. Application of radioactive iodine in the therapy of Graves' disease. J Clin Invest 1942 ; 21 : 624
3. McDougall IR, Gray HW, Greig WR, Gillespie FC, Thompson JA, McGirr EM. Iodine¹²⁵ treatment of thyrotoxicosis. Lancet 1969 Oct 24 ; 1 (7678) : 755
4. Werner SC, Johnson PM, Goodwin PN, Wiener JD, Lindeboom GA. Long-term results with iodine-125 treatment for toxic diffuse goitre. Lancet 1970 Oct 3 ; 2 (7675) : 681-685

5. Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism : preliminary report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *JAMA* 1968 Sep 16 ; 205 (12) : 855-862
6. Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism : a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy : follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 Jun ; 38 (6) : 976-998
7. Lindsay S, Chaikoff IL. The effects of irradiation on the thyroid gland with particular reference to the induction of thyroid neoplasms : a review. *Cancer Res* 1964 Aug ; 24 (7) : 1099
8. Yong RL, Nusynowitz ML. The treatment of benign thyroid disease. *Sem Nucl Med* 1979 Apr ; 9 (2) : 85-93
9. Hollingworth JW. Delayed radiation effects in survivors of the atomic bombings : a summary of the findings of the atomic bomb casualty commission ; 1947-1959. *N Engl J Med* 1960 ; 263 : 468
10. Safa AM, Schumacher OP, Rodriguey-Antriney A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (¹³¹I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1975 Jan 23 ; 292 (4) : 167-171
11. Sarkar SD, Beierwaltes WH, Cowley BJ, Gill SP : Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ¹³¹I for thyroid cancer. *J Nucl Med* 1976 Jun ; 17 (6) : 460-464
12. Astwood EB. The use of antithyroid drugs during pregnancy. *J Clin Endocrinol* 1951 Oct ; 11 (10) : 1045-1056
13. Esselstun CB, Crile G, Jr. Indications for surgical therapy in Thyroid disease. *Sem Nucl Med* 1971 Oct ; 1 (4) : 474-480
14. Barnes HV, Gann DS. Choosing thyroidectomy in hyperthyroidism. *Surg Clin North Am* 1974 Apr ; 54 (2) : 289-307
15. Farnell MB, Van Heerdan JA, McConahey WM, Carpenter HA, Wolff LH. Hypothyroidism after thyroidectomy for Graves'disease. *Am J Surg* 1981 Nov ; 142 (5) : 535-538
16. Reynolds LR, Kotchen TA. Antithyroid drugs and radioactive iodine ; fifteen years experience with Graves'disease. *Arch Intern Med* 1979 Jan ; 139 (6) : 651-653
17. Wartofsky L. Low remission after therapy for Graves'disease : possible relation to dietary iodine with antithyroid therapy results. *JAMA* 1973 Nov 26 ; 226 (9) : 1083-1088
18. Collen RJ, Landaw EM, Kaplan SA, Lippe BM. Remission rates of children and adolescents with thyrotoxicosis treated with antithyroid drugs. *Pediatrics* 1980 Mar ; 65 (3) : 550-556

19. Slingerland DW, Burrow BA. Long-term antithyroid treatment in hyperthyroidism. JAMA 1979 Nov 30; 242 (22): 2408-2410
20. Starr P, Jaffe HL, Oettinger L. Late results of ^{131}I treatment of hyperthyroidism in 73 children and adolescence : 1967 follow up. J Nucl Med 1969 Sep; 10 (9): 586-590
21. Preitas JE, Swanson DP, Gross MD, Sisson JC. Iodine-131 : optimal therapy for hyperthyroidism in children and adolescents? J Nucl Med 1979 Aug; 20 (8): 847-850
22. Stoffer SS, Hamburger JI. Inadvertent ^{131}I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. J Nucl Med 1976 Feb; 17 (2): 146-149
23. Papapetrou PD, Jackson IM. Thyrotoxicosis due to "silent" thyroiditis. Lancet 1975 Feb 1; 1 (7903): 361-363
24. Jackson IMD. Hyperthyroiditis, a diagnostic pitfall. N Engl J Med 1975 Sep 25; 293 (3): 661-662
25. Woolf PD, Daly R. Thyrotoxicosis with painless thyroiditis. Am J Med 1976 Jan; 60 (1): 73-79
26. Glennon JA, Gordon ES, Sawin CT. Hypothyroidism after low-dose ^{131}I treatment of hyperthyroidism. Ann Intern Med 1972 May; 76 (5): 721-723
27. Rapoport B, Caplan R, DeGroot LJ. Low-dose sodium iodine I 131 therapy in Graves' disease. JAMA 1973 Jun 18; 224 (12): 1610-1613
28. Sterling K, Hoffenberg R. Beta blocking agents and antithyroid drugs as adjuncts to radioiodine therapy. Sem Nucl Med 1971 Oct; 1 (4): 422-431
29. Safa AM, Skillern PG. Treatment of hyperthyroidism with a large initial dose of sodium iodide I-131. Arch Intern Med 1975 May; 135 (5): 673-675
30. Wise PH, Ahmad A, Burnet RB, Harding PE. Intentional radioiodine ablation in Graves' disease. Lancet 1975 Dec. 20; 2 (7947): 1231-1232
31. Poshyachinda M, Boonvisut S, Ontuam Y. Hypothyroidism post I-131 treatment for Graves' disease in Chulalongkorn hospital. Present at 2nd Congress of Asean Federation of Endocrine Societies. Bangkok, Thailand 30 Nov-3 Dec, (Abstract) P. 77
32. Russell WL. Radioactivity in the individual: recent studies on the genetic effects of radiation in mice. Pediatrics 1968 Jan; 41 (1 Pt 2): 223
33. Astwood EB, Bissell A. Effect of thiouracil on the iodine content of the thyroid gland. Endocrinology 1944; 34: 282
34. Hagen GA, Ouelette RP, Chapman EM. Comparison of high and low dosage levels of ^{131}I in the treatment of thyrotoxicosis. N Engl J Med 1967 Sep 14; 277 (11): 559-562
35. Shafer RB, Nuttall FQ. Acute changes in thyroid function in patients treated with radioactive iodine. Lancet 1975 Oct 4; 2 (7936): 635-636

36. Rosove MH : Choice of treatment for Graves' disease. N Engl J Med 1978 Jul 6 ; 299 (1) : 45-46
37. Becker DV, Hurley JR. Complication of radioiodine treatment of hyperthyroidism. Sem Nucl Med 1971 Oct ; 1 (4) : 442-460
38. DeGroot LJ, Stanbury JB. The Thyroid and Its Disease. 4ed New York : John Wiley & Sons, 1975
39. Sawers JSA, Toft AD, Irvine WJ, Brown NS, Seth J. Transient hypothyroidism after iodine-131 treatment of thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab 1980 Feb ; 50 (2) : 226-227
40. Toft AD, Irvine WJ, Sinclair I, McIntosh D, Seth J, Cameron EHD. Thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis : a report of 100 cases treated with propanolol before operation. N Engl J Med 1978 Mar 23 ; 298 (12) : 643-647
41. Beierwaltes WH, Johnson PC. Hyperthyroidism treated with radioiodine : a 7-year experience. Arch Intern Med 1956 Apr ; 97 (4) : 393-402
42. Beling U, Einhorn J. Incidence of hypothyroidism and recurrences following I 131 treatment of hyperthyroidism. Acta Radiol 1961 Oct ; 56 (4) : 275
43. Nofal MM, Beierwaltes WH, Patno ME. Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide I 131 : a 16 year experience. JAMA 1966 Aug 22 ; 197 (8) : 605-610
44. Cevallos JL, Hagen GA, Maloof F, Chapman EM. Low-dosage ¹³¹I therapy of thyrotoxicosis (diffuse goiters) N Engl J Med 1974 Jan 17 ; 290 (3) : 141-144
45. Beierwaltes WH. The treatment of hyperthyroidism with iodine-131 Sem Nucl Med 1978 Jan ; 8 (1) : 95-103
46. Smith RN, Wilson GM. Clinical trial of different doses of ¹³¹I in treatment of thyrotoxicosis. Br Med J 1967 Jan 21 ; 1 (5533) : 129-132
47. Roudebush CP, Hoye KE, DeGroot LJ. Compensated low dose ¹³¹I therapy of Graves' disease. Ann Intern Med 1977 Oct ; 87 (4) : 441-443
48. Von Hofe SE, Dorfman SG, Carretta RF, Yong RL. The increasing incidence of hypothyroidism within one year after radioiodine therapy for toxic diffuse goiter. J Nucl Med 1978 Feb ; 19 (2) : 180-184
49. Holm LE. Changing annual incidence of hypothyroidism after iodine-131 therapy for hyperthyroidism, 1951-1975. J Nucl Med 1982 Feb ; 23 (2) : 108-112
50. Cunnien AJ, Hay ID, Gorman CA, Offord KP, Scanlon PW. Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease : factors associated with the increasing incidence. J Nucl Med 1982 Nov ; 23 (11) : 978-983
51. Lundell G, Holm LE. Hypothyroidism following ¹³¹I therapy for hyperthyroidism in relation to immunologic parameters. Acta Radiol Oncol Radiation Phys Biol 1980 ; 19 (6) : 449-454

52. Srimada V, Reilly M, Kaplan EL, Fauchet R, Degroot LJ. Long term follow up study of compensated low dose ^{131}I therapy for Graves' disease. In press
53. Vejjajiva S, Poshyachinda M, Yenbutra D. ^{131}I treated hypothyroidism and thyroid antibody levels. J Med Assoc Thai 1979 Feb ; 62 (4) : 51-54
54. Davies TF, Platzer M, Farid NR. Prediction of therapeutic response to radioactive iodine in Graves' disease using TSH-receptor antibodies and HLA-status. Clin Endocrinol 1982 Feb ; 16 (2) : 183-191
55. Blichert-Toft M, Jorgensen SJ, Hansen JB, Watt-Boolsen S, Christiansen C, Ibsen J. Long-term observation of thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis. Acta Chiru Scand 1977 ; 143 (4) : 221-227
56. Green M, Wilson GM. Thyrotoxicosis treated by surgery and iodine 131 with special reference to development of hypothyroidism. Br Med J 1964 Apr 18 ; 1 (5389) : 1005-1010
57. Michie W, Pegg CAS, Bewsher PD. Prediction of hypothyroidism after partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. Br Med J 1972 Jan 1 ; 1 (5791) : 13-17
58. Irvine WJ, Gray RS, Toft AD, Seth J, Lidgard GP, Cameron EHD. Spectrum of thyroid patients remaining in remission after antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. Lancet 1977 Jan 23 ; 2 (8030) : 179-181
59. Wood LC, Ingbar SH. Hypothyroidism as a late sequelae in patients with Graves' disease treated with antithyroid agents. J Clin Invest 1979 Nov ; 64 (5) : 1429-1436